- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

REVIEW

Terapia farmacologica dello scompenso cardiaco cronico

Rita Mariotti, Sebastiano Zingaro, Silvia Guideri, Michele Coceani, Lorenzo Rondinini

G Ital Aritmol Cardiostim 2005;3:196-205

Dipartimento Cardiotoracico, Università di Pisa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Negli ultimi anni è nata nella comunità scientifica la consapevolezza che lo scompenso cardiaco è già oggi e sarà ancora di più in futuro una reale epidemia.[1,2] Da questa consapevolezza sono originate azioni positive, volte all'individuazione di trattamenti in grado di migliorare condizioni di vita e prognosi dei pazienti scompensati: quindi nuovi farmaci, nuove indicazioni per farmaci anziani o vecchi, nuovi dispositivi, nuove modalità di assistenza, ecc. D'altro canto, la vastità del potenziale "mercato" deve farci riflettere sul pericolo del "conflitto di interessi", una situazione nella quale il medico troppo sovente viene coinvolto, talora anche senza volerlo e quasi senza accorgersene.

La presenza di linee guida delle maggiori Società Scientifiche internazionali,[3-5] costantemente aggiornate, offre un valido appoggio ai nostri interventi terapeutici e rende il nostro cammino più semplice e più sicuro. Ciò che meraviglia è la scarsa aderenza a protocolli e linee guida non solo da parte del medico di medicina generale, ma anche da parte degli specialisti. Forse quello di cui si avverte di più la mancanza è la disponibilità di un disegno, di uno schema logico di trattamento globale del paziente scompensato, che, seppur presente nelle linee guida, non è sempre facilmente interpretabile.

Tutte le linee guida iniziano i capitoli sulla terapia indicando misure generali e raccomandazioni per un trattamento non farmacologico, che in generale vengono scarsamente recepite, pur essendo basilari per una corretta gestione dello scompenso cardiaco. Queste includono in primo luogo la necessità di scoprire e curare adeguatamente la malattia di base, quindi, in ordine un po' sparso e... legato in parte alle personali convinzioni:

- Informazioni al paziente e ai suoi familiari sulla malattia e sui sintomi da tenere sotto controllo
- Informazioni generali su vaccinazioni, viaggi, attività lavorativa, fisica e sessuale
- Astensione dal fumo
- Regolare esercizio fisico quotidiano per annullare il decondizionamento muscolare
- Raggiungimento del peso "secco" e suo mantenimento
- Dieta iposodica (2-3 g/die di NaCl) che può ridurre la necessità di terapia diuretica
- Moderazione nell'assunzione di alcolici (meglio il vino!) e in alcuni (rari) casi astensione completa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

- Spiegazioni sui farmaci utilizzati e sugli eventuali effetti collaterali.

Obiettivi della terapia medica

Nella terapia dei pazienti affetti da scompenso si possono distinguere obiettivi a breve e a lungo termine.

Gli obiettivi a breve termine sono la riduzione della sintomatologia e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Il raggiungimento di questi obiettivi è correlato principalmente al controllo della congestione, anche se il blocco dell'attivazione neuroumorale contribuisce alla riduzione della sintomatologia.

Gli obiettivi a lungo termine dovrebbero essere il mantenimento di una buona qualità di vita e, soprattutto, il prolungamento della sopravvivenza, ottenuta rallentando, bloccando od, oggigiorno, anche invertendo il processo di disfunzione ventricolare sinistra che è caratteristico di questa sindrome, che in gran parte si correla all'attivazione dei sistemi neuroumorali.

Al di là dei brillanti risultati nelle selezionate popolazioni dei grandi trial, manca comunque la dimostrazione dell'efficacia della terapia nel raggiungimento di questi obiettivi sulla popolazione generale, anche se proprio dai registri o dagli studi di popolazione ultimamente sembra cogliersi una lieve flessione della mortalità per scompenso.

Miglioramento della sintomatologia

La rimozione della congestione e l'incremento della perfusione tissutale sono i principali obiettivi emodinamici nel miglioramento della sintomatologia a breve termine.

Terapia farmacologica

- Diuretici
- Vasodilatatori
- Digitale

Farmaci universalmente utilizzati nella terapia dello scompenso cardiaco (cronico e acuto) sono i diuretici, la digitale e i vasodilatatori (questi ultimi più utilizzati nelle forme acute).

La diminuzione della gittata cardiaca e l'incremento della resistenza arteriolare esitano in un ridotto flusso renale e un ridotto tasso di filtrazione glomerulare.[6] I diuretici vengono impiegati per contrastare uno dei punti chiave della sindrome scompenso: la ritenzione di sodio e acqua. L'attivazione neurormonale ha profondi effetti a livello renale, ad esempio l'angiotensina II, mediante la sua azione di vasocostrizione sull'arteriola efferente del glomerulo, incrementa la frazione di filtrazione glomerulare. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), il sistema nervoso autonomo simpatico (SNS) e l'arginina-vasopressina (ormone antidiuretico, AVP o ADH) causano anch'essi ritenzione di sodio e acqua. Questa ritenzione idrosodica si traduce clinicamente in edema, rantoli polmonari, epatomegalia con ascite e aumento della pressione venosa giugulare. I diuretici vengono impiegati per aumentare l'escrezione renale di sodio con conseguente miglioramento degli aspetti clinici descritti.[7] Ciò accade comunque a prezzo di un'ulteriore attivazione neurormonale.[8]

I vasodilatatori riducono il pre- e il post-carico e pertanto aumentano la performance ventricolare sia riducendo l'entità della dilatazione sia favorendo l'eiezione; tuttavia, sebbene abbiano effetti clinici ed emodinamici favorevoli durante la fase acuta, il loro uso in fase di cronicità non ha ridotto la mortalità (studio V-HeFT,[9] con utilizzo di doxazosina vs idralazina + isosorbide dinitrato) o addirittura ha determinato un aumento della stessa, come evidenziato per il flosequinan[10] e l'epoprostenolo,[11] pur con aumento della tolleranza allo sforzo fisico.

L'effetto inotropo-positivo dei composti digitalici (digossina, metildigossina), nonché la riduzione del tono simpatico (sensibilizzazione del riflesso barocettivo), costituiscono il razionale per il loro utilizzo nello scompenso cardiaco; lo studio DIG[12] ha evidenziato riduzione dei ricoveri e delle ospedalizzazioni per paziente (risultato in accordo con gli studi RADIANCE[13] e PROVED[14]), in assenza, però, di riduzione della mortalità. Questo effetto sulla riduzione delle ospedalizzazioni e il peggioramento dello stato funzionale dimostrato con la sospensione sono il caposaldo per la continuazione dell'uso della digitale nello scompenso, soprattutto nelle classi avanzate e non solo nei pazienti in fibrillazione atriale.

Prolungamento della sopravvivenza

Sono molti i meccanismi coinvolti nella disfunzione cardiaca che possono essere farmacologicamente modi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

ficabili. Questi comprendono la vasocostrizione, dovuta a fattori nervosi, ormonali o endoteliali che incrementano il carico sul ventricolo sinistro, e il sistema renina-angiotensina, che può stimolare la crescita tissutale nel miocardio e nei vasi periferici; oppure meccanismi tissutali che possono avere un effetto tossico diretto sui miociti; la progressiva dilatazione con rimodellamento del ventricolo sinistro; effetti locali o circolatori che inducono aritmie ventricolari ed eventi tromboembolici.

Terapia farmacologica

- ACE-inibitori
- β-bloccanti
- Inibitori recettoriali dell'angiotensina
- Antialdosteronici

Negli ultimi 20 anni si è progressivamente affermata la terapia antineuroumorale con miglioramento della prognosi (in particolare calo della mortalità), in accordo con quanto già anticipato riguardo agli effetti deleteri dell'attivazione neuroumorale nei pazienti con scompenso cardiaco.[15] La stessa digitale è, per alcuni aspetti, un farmaco antineuroumorale per quanto già spiegato prima (attivazione del riflesso barocettivo ed effetti vagomimetici); tuttavia, l'assenza di vantaggi in termini di sopravvivenza può essere spiegato con l'aumento della mortalità legato alla sua tossicità/aritmogenicità (soprattutto per livelli di digossinemia superiori a 1 ng/ml, come evidenziato nel DIG) che potrebbe annullarne i potenziali benefici di inibizione neuroumorale.

Storicamente, gli ACE-inibitori sono stati i primi farmaci a dimostrarsi efficaci nel ridurre la mortalità per insufficienza cardiaca. Lo studio V-HeFT[16] ha dimostrato una migliore sopravvivenza nei pazienti trattati con enalapril rispetto a quelli trattati con idralazina-isosorbide dinitrato (combinazione di vasodilatatori), per cui il beneficio non è imputabile alla "semplice" vasodilatazione. Inoltre, benefici sono stati dimostrati in soggetti trattati con enalapril in classe NYHA IV (riduzione della mortalità a 12 mesi, studio CONSENSUS[17]) e nelle classi inferiori (riduzione della mortalità a 12 mesi, studio SOLVD, in particolare SOLVD-trattamento[18]), mentre non sono stati osservati vantaggi significativi nello studio SOLVD-prevenzione.[19] Benefici analoghi (riduzione della mortalità a 12 mesi) sono stati osservati nei pazienti con precedente infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra nello studio SAVE[20] con il captopril e nel TRACE[21] con il trandolapril oppure con segni e sintomi clinici di scompenso cardiaco nello studio AIRE[22] (ramipril) trattati con ACE-inibitori rispetto ai rispettivi gruppi trattati con placebo.

Alla luce di tali risultati, la terapia con ACE-inibitori è raccomandata nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-infartuale e insufficienza cardiaca cronica sintomatica in ogni stadio della classificazione AHA/ACC.[3] Dalla pubblicazione delle linee guida americane del 2001, l'indicazione agli ACE-inibitori è estesa ai casi in cui vi sia il rischio di andare incontro a disfunzione ventricolare: ipertesi, diabetici, pazienti trattati con chemioterapia antitumorale, ecc.

Una valida alternativa agli ACE-inibitori è rappresentata dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, o "sartanici", nei casi di intolleranza agli ACE-inibitori medesimi (problema principale: tosse).

Nello studio ELITE-II,[23] il losartan ha determinato una mortalità simile a quella del gruppo trattato con captopril (in un precedente studio, l'ELITE,[24] l'endpoint combinato mortalità + ospedalizzazione per scompenso era risultato inferiore nel gruppo trattato con losartan senza differenze nell'effetto sulla funzione renale). È stato valutato anche l'uso del valsartan in aggiunta ad ACE-inibitore nel trial Val-HeFT,[25] con riduzione dell'endpoint mortalità e ospedalizzazioni, ma senza riduzione della mortalità; in un altro studio, il VALIANT,[26] il valsartan è stato confrontato al captopril in pazienti dopo infarto miocardico acuto, senza riscontro di differenze di mortalità; inoltre, nello stesso studio il trattamento con ambedue i farmaci non ha aumentato la mortalità, sebbene si sia registrato aumento degli effetti avversi.

Anche il candesartan è stato valutato sia in alternativa sia in aggiunta all'ACE-inibitore nel trattamento dell'insufficienza cardiaca ed è stato ben tollerato in pazienti con precedente intolleranza agli ACE-inibitori;[27] in soggetti simili, la terapia con candesartan ha dimostrato, in un successivo studio, di migliorare la sintomatologia e la tolleranza allo sforzo fisico.[28] Lo studio-pilota RESOLVD[29] ha evidenziato una maggiore riduzione dei parametri emodinamici, del rimodellamento ventricolare sinistro e dell'attività neuroumorale in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Lo stu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

dio più noto sul candesartan è il CHARM, in cui si è ottenuta una riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni in soggetti con scompenso già trattati con terapia ottimale; in particolare, il risultato si è riscontrato nei soggetti con FE ≤40% sia in aggiunta agli ACE-inibitori[30] sia in alternativa agli stessi[31] (soggetti intolleranti); nei soggetti con FE >40% (prevalente disfunzione diastolica), pur in assenza di riduzione della mortalità, si è osservata una riduzione delle riospedalizzazioni.[32]

Le evidenze dei sartanici ne supportano l'utilizzo clinico, oltre che in alternativa, anche in aggiunta agli ACE-inibitori in soggetti peraltro già trattati con altre terapie antineuroumorali; sebbene non inibiscano la degradazione della bradichinina, possono agire su un ulteriore sito di azione neuroumorale, cioè a livello dei recettori AT1, la cui attivazione media molti degli effetti citati in precedenza che concorrono al rimodellamento cardiaco e vascolare.

Negli ultimi anni, forti evidenze hanno supportato l'utilizzo dei β-bloccanti in pazienti con insufficienza cardiaca in classe II-IV, evidenziandone effetti positivi su mortalità e morbilità. Gli effetti farmacologici di tale classe sono di tipo non solo emodinamico (riduzione di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, vasodilatazione per alcuni), ma anche antiaritmico e favorente il ripristino della sensibilità alla stimolazione adrenergica.

Tra i β-bloccanti di seconda generazione viene utilizzato il metoprololo: dapprima è emerso un effetto favorevole (metoprololo tartrato) sulla morbilità, ma non sulla mortalità (riduzione non significativa) in soggetti con cardiomiopatia dilatativa,[33] mentre lo studio MERIT-HF[34] ha successivamente evidenziato effetti positivi del metoprololo succinato in soggetti con scompenso cardiaco a eziologia ischemica e non, in classe NYHA II-IV, con riduzione della mortalità (anche morte improvvisa). Soltanto il metoprololo succinato è stato approvato per l'uso clinico nell'insufficienza cardiaca.

Altro farmaco di seconda generazione è il bisoprololo, il cui beneficio clinico è stato dimostrato dallo studio CIBIS-II[35] (dose target: 10 mg/die): il risultato più significativo è stato la riduzione della mortalità totale in soggetti in classe NYHA III-IV, ischemici e non, nonché della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per scompenso (un precedente studio, il CIBIS,[36] non ha dimostrato riduzione significativa della mortalità rispetto al placebo; qualche beneficio è stato osservato solo in soggetti a eziologia non ischemica; dose target: 5 mg/die).

Tuttavia, il β-bloccante più studiato e utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica è attualmente il carvedilolo (terza generazione), che possiede anche effetti α-bloccanti, e quindi vasodilatazione, nonché proprietà di tipo antiossidante. Diversi studi ne hanno dimostrato beneficio clinico: in particolare, lo US Carvedilol Trials Program è stato interrotto per la netta riduzione della mortalità rispetto al placebo.[37] Nello studio COPERNICUS[38] la mortalità (totale e per scompenso cardiaco) e le ospedalizzazioni sono risultate inferiori nei soggetti trattati con carvedilolo rispetto a quelli che hanno assunto placebo (soggetti con grave disfunzione ventricolare sinistra).

Nel post-infarto, il carvedilolo ha ridotto la mortalità totale e cardiovascolare, nonché le ospedalizzazioni per scompenso, pur in assenza di riduzione significativa dell'endpoint primario mortalità e ospedalizzazioni per scompenso (studio CAPRICORN[39]). Nel confronto con il metoprololo tartrato dello studio COMET,[40] il carvedilolo ha dimostrato maggiore efficacia nella riduzione della mortalità, sebbene il primo sia stato utilizzato a una dose media di 85 mg/die (dose media del carvedilolo: 42 mg/die).

Quarto e ultimo β-bloccante approvato per il trattamento dello scompenso cardiaco è il nebivololo, farmaco β_1-selettivo e con azione vasodilatatrice favorita dal rilascio endoteliale di ossido nitrico. Lo studio SENIOR[41] ha dimostrato una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni in soggetti anziani con insufficienza cardiaca.

I β-bloccanti sono raccomandati, in assenza di controindicazioni, in tutti i soggetti con insufficienza cardiaca in classe NYHA II-IV e in tutte le classi dopo infarto miocardico acuto.

Nonostante la combinazione di tali presidi terapeutici, la loro utilità clinica e l'uso sempre crescente, la mortalità e la morbilità dei soggetti con insufficienza cardiaca rimangono elevate. Per tale motivo, sono stati condotti ulteriori studi che hanno dimostrato come l'aggiunta di un antialdosteronico alla terapia medica massimale con i farmaci prima elencati migliori ulteriormente la prognosi: la base fisiopatologica del feno-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

meno è il ritorno a livelli ematici elevati di aldosterone dopo un primo periodo di riduzione conseguente all'inizio della terapia medica con ACE-inibitori, ovvero l'*escape* dell'aldosterone.[42]

Due sono gli studi clinici di grandi dimensioni, multicentrici, in doppio cieco e randomizzati con placebo che hanno dimostrato l'utilità clinica, soprattutto prognostica, e la tollerabilità di tali farmaci nello scompenso cardiaco in soggetti che pure assumevano terapia medica adeguata per classi di farmaci e dosaggi.

Nello studio RALES,[43] pubblicato nel 1999, sono stati studiati 1663 pazienti (822 randomizzati allo spironolattone, dose iniziale 25 mg/die, 841 al placebo), con disfunzione ventricolare sinistra (FE ≤35%) in classe NYHA III-IV o in cui si era verificato un episodio di scompenso cardiaco acuto nei sei mesi precedenti: nei due bracci le caratteristiche demografiche, cliniche e strumentali, nonché le terapie farmacologiche concomitanti (in particolare β-bloccanti, ACE-inibitori e sartanici) erano sovrapponibili. Dopo un follow-up della durata media di 2 anni nei soggetti in trattamento con spironolattone è stata osservata una riduzione del 30% della mortalità totale, del 31% della mortalità dovuta a cause cardiache e del 30% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, nonché una riduzione del 32% dell'endpoint combinato mortalità per cause cardiache e ospedalizzazioni per cause cardiache. È stata osservata, nell'ambito della mortalità cardiovascolare, una riduzione dell'incidenza sia di morte improvvisa sia di morte per deterioramento della funzione di pompa. Riguardo ai dati sulla sicurezza, i livelli ematici di potassio e di creatinina sono risultati aumentati durante il periodo di trattamento nel gruppo trattato con spironolattone rispetto a quello trattato con placebo, ma in misura non clinicamente rilevante; inoltre, l'incidenza di iperpotassiemia grave è risultata sovrapponibile nei due gruppi.

Più recente (2003) è la pubblicazione dello studio EPHESUS,[44] nel quale sono stati arruolati 6642 pazienti con precedente infarto miocardico con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (FE ≤40%) e nel corso del quale si sono manifestati sintomi e/o segni di scompenso cardiaco; i pazienti sono stati randomizzati all'assunzione di placebo oppure di eplerenone (dose media 43 mg/die). Non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi relativamente alle caratteristiche demografiche, cliniche e alle terapie assunte (β-bloccanti, ACE-inibitori, statine, antiaggreganti piastrinici, diuretici), ivi compresa l'esecuzione di riperfusione miocardica (fibrinolisi, rivascolarizzazione coronarica percutanea o chirurgica). In un periodo medio di follow-up pari a circa 16 mesi è stata osservata una riduzione del rischio relativo di morte per ogni causa pari al 15% nel gruppo dei soggetti trattati con eplerenone rispetto al placebo, nonché riduzione della mortalità cardiovascolare del 17% (infarto miocardico, morte improvvisa, scompenso cardiaco) e una riduzione del 23% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco; in particolare, è stato ridotto il rischio di morte improvvisa del 21%. I dati sulla sicurezza clinica sono molto rassicuranti: nel gruppo trattato con eplerenone un'iperpotassiemia grave è stata osservata nel 5,5% dei soggetti (3,9% nel gruppo trattato con placebo), con un decesso per iperpotassiemia registrato nel gruppo trattato con placebo; nel complesso non sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti di potassiemia e creatininemia nel gruppo trattato con eplerenone rispetto al placebo. Particolarmente favorevoli i dati sulla tollerabilità: l'incidenza di ginecomastia e impotenza sessuale è stata sovrapponibile nei due gruppi. L'entità degli effetti benefici riportati nell'EPHESUS è inferiore rispetto a quella riportata nel RALES; tuttavia, i pazienti del RALES hanno una classe NYHA più avanzata e soprattutto assumono β-bloccanti e ACE-inibitori in misura inferiore all'EPHESUS.

Gli stessi studi evidenziano l'efficacia degli antialdosteronici in pazienti scompensati, peraltro già in terapia con farmaci, la cui utilità è supportata da numerose evidenze cliniche e la loro relativa sicurezza e tollerabilità, a patto che si attuino le opportune precauzioni (controllo frequente della potassiemia e della creatininemia, aggiustamenti posologici dei farmaci assunti in concomitanza, limitazione dei supplementi di potassio e altre). Per concludere questa parte, si ricorda che non tutti i farmaci antineuroumorali si sono dimostrati utili: in particolare, studi clinici non hanno evidenziato vantaggi a lungo termine con l'uso degli antagonisti recettoriali dell'endotelina[45] e del TNFα,[46,47] della nesiritide,[48] analogo sintetico del BNP, e dell'agonista imidazolinico moxonidina,[49] nonostante tutti i mediatori elencati abbiano un ruolo nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

Altri farmaci utilizzati nello scompenso

- Antiaritmici (amiodarone)
- Anticoagulanti e antiaggreganti

La terapia antiaritmica farmacologica nello scompenso cardiaco è limitata all'utilizzo del solo amiodarone, a causa degli effetti negativi dei farmaci antiaritmici di classe I e III evidenziati nei grandi trial.[50] L'utilizzo dell'amiodarone è risultato associato a riduzione della mortalità totale e della morte improvvisa rispetto al placebo,[51] sebbene non in tutti gli studi condotti a riguardo;[52] è comunque emersa una tendenza alla riduzione della morte per cause aritmiche. Quando confrontato con defibrillatore impiantabile (ICD), il farmaco ha evidenziato minore efficacia in termini di mortalità in prevenzione sia primaria sia secondaria; a tal proposito, l'ultima evidenza, ma solo in ordine di tempo, è lo studio SCD-HeFT.[53] Una potenziale limitazione all'uso dell'amiodarone nel lungo termine è il rischio di distiroidismo, pneumopatia, alterazioni corneali e altri effetti che frequentemente ne comportano la sospensione.

Nonostante le limitazioni evidenziate, è verosimile che l'uso dell'amiodarone nello scompenso cardiaco non si riduca ed è anzi possibile che aumenti a causa del prevedibile incremento dei soggetti portatori di ICD nei quali l'antiaritmico può ridurre il numero di scariche del dispositivo, migliorando la qualità di vita; nello stesso tempo, il dispositivo sarebbe utile nel trattamento della bradicardia farmaco-indotta.

È da tutti accettato il fatto che la terapia anticoagulante nello scompenso cardiaco debba essere utilizzata in pazienti in fibrillazione atriale o con pregressi episodi tromboembolici oppure con trombosi endocavitaria. Controverso è l'effetto in termini di riduzione di mortalità e accidenti tromboembolici (infarto miocardico, malattia tromboembolica, ictus cerebri) nella popolazione generale dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Essa costituisce una condizione di aumentato rischio trombotico, essendo stato stimato un rischio annuale di eventi tromboembolici pari al 2%;[54] un'aumentata viscosità ematica e un aumentato livello ematico di fibrinogeno osservati in soggetti affetti nella condizione in esame possono rendere ragione, almeno in parte, del rischio stesso.[55] Alcuni trial, come il WASH[56] e il WATCH,[57] non hanno dimostrato vantaggi nell'uso del warfarin oppure di acido acetilsalicilico o clopidogrel; lo studio WARCEF, di maggiori dimensioni campionarie, è tuttora in corso. L'analisi retrospettiva di studi quali il SAVE,[20] il SOLVD[18-19] e l'EPICAL[58] ha evidenziato minore mortalità e minore incidenza di stroke nei soggetti in trattamento con antiaggreganti o anticoagulanti, risultato contrastante con i dati degli studi prospettici sopra menzionati.

Un beneficio sia dell'antiaggregante sia dell'anticoagulante è stato osservato in una recente analisi retrospettiva dello studio PRIME-II,[59] con riduzione statisticamente significativa della mortalità nei soggetti trattati con l'uno o con l'altro presidio.

Le linee guida attuali non forniscono alcuna raccomandazione sull'uso routinario di farmaci antiaggreganti (salvo soggetti ischemici) e/o anticoagulanti in soggetti affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Conclusioni

Non si può concludere questo breve excursus sulla terapia medica dello scompenso cardiaco cronico se non rifacendosi all'assoluta necessità di seguire correttamente le indicazioni delle linee guida, indicazioni che sono efficacemente sintetizzate dalle tre Tabelle di seguito riportate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

TABELLA I Evoluzione dell'insufficienza cardiaca e terapia indicata nei vari stadi

STADIO A	STADIO B	STADIO C	STADIO D
Non alterazioni strutturali Non sintomatologia	Alterazioni strutturali Non sintomatologia	Alterazioni strutturali Sintomatologia	Scompenso refrattario che richiede misure speciali
Paziente con:			
ipertensione, diabete, malattia coronarica, familiarità per CMP che usa cardiotossici	pregresso infarto miocardico, disfunzione LV asintomatica, valvulopatia asintomatica	malattia organica conosciuta, dispnea, affaticabilità, ridotta tolleranza allo sforzo	grave sintomatologia a riposo malgrado terapia ottimale (paziente ricoverato che necessita di particolari misure)
Terapia			
Trattare ipertensione, diabete, dislipidemia Consigliare cessazione di fumo, uso di alcool e sostanze illecite Incoraggiare regolare esercizio fisico ACE-inibizione in casi selezionati	Tutte le misure dello stadio A ACE-inibitori β-bloccanti	Tutte le misure dello stadio A Farmaci di uso corrente: diuretici, ACE-inibitori β-bloccanti, digitale Restrizione di sale	Tutte le misure di A, B, C Assistenza meccanica Trapianto cardiaco Infusione di inotropi Necessità di ospedalizzazione

Modificata da ACC/AHA 2005 Guidelines.[4]

TABELLA II Farmaci utilizzati nell'insufficienza ventricolare sinistra e loro indicazione nei vari stadi dello scompenso

	ACE-I	ARB	Diuretico	BB	Antagonisti aldosteronici	Glicosidi cardiaci
Disfunzione ventricolare sinistra	Indicato	Se ACE-intollerante	Non indicato	Post-IM	IM recente	Con fibrillazione atriale
HF sintomatico (NYHA II)	Indicato	Indicato con o senza ACE-inibitore	Indicato se ritenzione idrica	Indicato	IM recente	(a) Quando fibrillazione atriale (b) Quando miglioramento dello HF più grave nel ritmo della fistola
HF che peggiora (NYHA III-IV)	Indicato	Indicato con o senza ACE-inibitore	Indicato, combinazione di diuretici	Indicato (sotto il controllo specialistico)	Indicato	Indicato
HF terminale	Indicato	Indicato con o senza ACE-inibitore	Indicato, combinazione di diuretici	Indicato (sotto il controllo specialistico)	Indicato	Indicato

ACE-I = ACE-inibitori; ARB = bloccati recettoriali dell'angiotensina II o "sartani"; BB = β-bloccanti, HF = scompenso cardiaco.
Modificata da ESC 2005 Guidelines.[5]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

TABELLA III Indicazione all'utilizzo dei farmaci in base alla classe funzionale NYHA con suddivisione per lo scopo di utilizzo

	Per sopravvivenza/Morbilità	Per sintomi
NYHA I	Continuare ACE-inibitori/bloccanti recettoriali dell'angiotensina se intolleranti ad ACE-inibitori Continuare antagonisti aldosteronici se in aggiunta a β-bloccanti dopo IM	Ridurre/cessare diuretico
NYHA II	ACE-inibitori come trattamento di prima scelta/bloccanti recettoriali dell'angiotensina se intolleranti ad ACE-inibitori Aggiungere β-bloccanti e antagonisti aldosteronici se dopo IM	± diuretico a seconda della ritenzione idrica
NYHA III	ACE-inibitore più bloccanti recettoriali dell'angiotensina o solo bloccanti recettoriali dell'angiotensina se intolleranti ad ACE-inibitori, β-bloccanti aggiungere antagonisti aldosteronici	+ diuretici, + digitale se vi sono ancora sintomi
NYHA IV	Continuare ACE-inibitori/bloccanti recettoriali dell'angiotensina, β-bloccanti, antagonisti aldosteronici	+ diuretici + digitale + considerare temporaneo supporto inotropo

Modificata da ESC 2005 Guidelines.[5]

Bibliografia

1. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-957.
2. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;133:703-712.
3. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101.
4. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult – Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiology* 2005;46(6):1116-1143.
5. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary. *Eur Heart J* 2005;26:115-140.
6. Cody RJ, Ljungman S, Covit AB, et al. Regulation of glomerular-filtration rate in chronic congestive heart-failure patients. *Kidney Int* 1988;34:361-367.
7. Reyes AJ, Taylor SH. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:371-398.
8. Petrie MC. Treatment: Diuretics. In: AL Clark, JJ McMurray (eds). *Heart Failure: Diagnosis and management*. London: Martin Dunitz, 2001:77-88.
9. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality on congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547.
10. Packer M, Rouleau J, Swedberg K, et al. Effects of Flosequinan on survival in chronic heart failure: preliminary results of the PROFILE Study (abstract). *Circulation* 1993;88(Suppl 1):301.
11. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flonan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44.
12. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525.
13. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE study. *N Engl J Med* 1993;329:1.
14. Uretsky BK, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomised study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate heart failure chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955.
15. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75(Suppl 4):80.
16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303.
17. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

mortality in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:429.
18. The SOLVD Investigators. Effects of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293.
19. The SOLVD Investigators. Effects of Enalapril on survival on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685.
20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669.
21. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril cardiac evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670.
22. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821.
23. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet* 2000;355:1582.
24. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747.
25. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
26. Pfeffer MA, McMurrey JJW, Velasquez EJ, et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893.
27. Granger C, Ertl G, Kuck J, et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am Heart J* 2000;139;609-617.
28. Riegger JA, Bouzo H, Petr P, et al. Improvement in exercice tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with Candesartan cilexetil: Symptoms, Tolerability, Response to Exercice Trial of Candesartan cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation* 1999;100:2224-2230.
29. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056.
30. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al.; for the CHARM Investigators. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added Trial. *Lancet* 2003;362:767.
31. Granger GB, McMurray JJV, Yusuf S, et al.; for the CHARM Investigators. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003;362:772.
32. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.; for the CHARM Investigators. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777.
33. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of Metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metorpolol in dilated cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441.
34. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al.; for the MERIT-HF Study Group: Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:932.
35. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet* 1999;353:9.
36. CIBIS Investigators and Committees. A Randomised trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765.
37. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. Effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349.
38. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194.
39. The CAPRICORN Investigators. Effects of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
40. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al.; for the COMET Investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): Randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7.
41. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
42. Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: Implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:145.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.; for The Randomised Aldactone Evaluation Sudy Investigators. The effect of Spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(10).
44. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients With Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-1321.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.242 Sat, 05 Jul 2025, 20:22:56

45. Sutsch G, Bertel O, Kiowski W. Acute and short-term effects of the nonpeptide endothelin-1 receptor antagonist bosentan in humans. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;10:717.
46. Krum H. Tumor necrosis factor-alpha blockade as a therapeutic strategy in heart failure (RENEWAL and ATTACH): Unsuccessfull, to be specific. *J Card Fail* 2002;8:365.
47. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133.
48. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatement of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531.
49. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al.; for the MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659.
50. Mark Estes NA, Weinstock J, Wang PJ, et al. Use of antiarrhythmics and implantable cardioverter-defibrillators in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):45D-52D.
51. Doval HC, Nul DR, Granceli HO, et al. Randomised trial of low-dose Amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-498.
52. Singh SN, Fletcher RD, Fischer SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333(2):77-82.
53. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-237.
54. Dunkman WB, Johnson JR, Carson PE, et al.; for the V-HeFT VA Cooperative Study Group. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993;Suppl VI:VI94-100.
55. Hoffmeister A, Hetzel J, Sander S, et al. Plasma viscosity and fibrinogen in relation to hemodynamic findings in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:293-295.
56. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157-164.
57. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial (WATCH): Rationale, Design and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004;10:101-112.
58. Echemann M, Alla F, Briancon S, et al.; on behalf of the Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine (EPICAL) Investigators. Antithrombotic therapy is associated wuth better survival in patients with severe heart failure and left ventrcular systolic dysfunction (EPICAL study). *Eur J Heart Fail* 2002;4:647-654.
59. De Boer RA, Hillege HL, Tjeerdsma G, et al. Both antiplatelet and anticoagulant therapy may favorably affect outcome in patients with advanced heart failure. A retrospective analysis of the PRIME-II trial. *Thrombosis Research* 2005;116:279-285.

Indirizzo per la corrispondenza

Rita Mariotti
U.O. Malattie Cardiovascolari
I Universitaria
Dipartimento CardioToracico
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Ospedale di Cisanello
via Paradisa, 2
56100 Pisa
E-mail: r.mariotti@med.unipi.it